Aus dem Pathologischen Institut zu Breslau
(Direktor: Prof. Dr. Henke).

Erfahrungen über Gallensteine und Carcinome des Gallensystems.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirugie
bei der medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Friedrich-August Lentze
aus Lauban in Schlesien.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Referent: Prof. Dr. Mathias.

1925

Das fast regelmäßige Zusammentreffen des primären Carcinoms der Gallenblase mit Gallensteinen ist eine bekannte Tatsache, und die Frage nach einem ursächlichen Zusammenhang ist in mannigfacher Auffassung erörtert worden, ohne daß ein eindeutiges Ergebnis erzielt werden konnte.

Von auf diesem Gebiete besonders erfahrenen Klinikern ließ Langenbuch die Frage ganz offen, Körte hält eine Beteiligung der Gallensteine an der Pathogenese des Gallenblasenkrebses für wahrscheinlich, Riedel, Sir Humphrey Rolleston, Naunyn und Strümpell für erwiesen. Konjetzny sieht in den Gallensteinen nicht „die letzte Ursache der Krebsentwicklung, wohl aber einen bedeutsamen ursächlichen Faktor derselben." Dieser Auffassung schließt sich auch Kehr an.

Auf Seiten der Pathologen spricht sich Orth zwar nicht deutlich dafür oder dagegen aus, bildet aber — und das wohl nicht ohne Absicht — ein Gallenblasencarcinom ab, das einen Solitärstein umschließt und mit einer Leber verwachsen ist, die eine deutliche Schnürfurche aufweist. Schmaus-Herxheimer treten mit einer gewissen Zurückhaltung für einen Einfluß der Gallensteine auf die Krebsentwicklung ein, während sich Ziegler mit aller Entschiedenheit dafür einsetzt. Ihnen nähert sich die Ansicht Ribbert's, der auch diejenigen Fälle, wo keine Concremente gefunden werden, mit den Gallensteinleiden in Beziehung zu bringen sucht, indem er annimmt, daß schon die Cholecystitis allein, ohne Steinbildung, die gleiche Bedeutung haben könne. So führt er auch die Wirkung des radiären Cholesterinsteines in dieser Richtung darauf zurück, daß er durch Einklemmung usw. eine Cholecystitis hervorrufe. . . . . Im Laufe der Zeit helfen die Gallensteine chronisch-entzündliche Prozesse unterhalten, die — meist symptomlos verlaufend — zur Carcinombildung führen. Kaufmann wählt in seinem „Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie", 8. Aufl., 1922, folgenden Ausdruck: „Man ist

daher mit Recht geneigt, die Cholelithiasis als chronisches Irritament anzusehen, welches analog dem Verhalten an anderen chronisch gereizten Stellen hier den Anstoß zur Carcinombildung gibt, zeitlich dieser also vorausgeht."

In jüngster Zeit gelangt endlich Sternberg in seinem Buch: „Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten, insbesondere der Carcinome" zu dem Schluß; „Man wird daher wohl Marchand beipflichten, der gerade in dem Gallenblasencarcinom eines der besten Beispiele für die Entstehung einer malignen Neubildung im Anschluß an lange bestehende Läsionen durch äußere Ursachen erblickt."

Fast jeder der Autoren hat einen Ausdruck gewählt, der nicht unbedingt festlegend ist und, wenn auch nur andeutungsweise, die gegenteilige Möglichkeit offen läßt. Diese Darlegungen sind wohl als Eindrücke besonders großer allgemeiner Erfahrungen zu werten, nicht aber als das Ergebnis spezieller Untersuchungen. So schwerwiegend auch derartige Feststellungen erfahrener Pathologen und Kliniker sein mögen, nur genaue Sammlung des Materiales zur speziellen Erforschung, die Heranziehung histologischer Untersuchungen und statistische Arbeit kann hier einen Fortschritt bringen.

Die Statistik hat zunächst die Frage zu beantworten: wie oft kommen Gallensteine überhaupt vor? welche Kenntnisse haben wir über die Träger der Gallensteine nach Alter und Geschlecht? wie oft kommen Carcinome der Gallenwege vor? wie oft mit Steinen zusammen? Wo Carcinome auf der Grundlage eines Reizes entstehen, wird man auch präcanceröse Zustände erwarten dürfen. Deshalb ist die Frage berechtigt: wie oft finden sich präcanceröse Epithel-Veränderungen? Durch Wahrscheinlichkeitsberechnung läßt sich ein etwaiges Plus von Carcinomen bei Steinfällen über die natürliche Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Zusammentreffens hinaus feststellen.

Die Krebserkrankung der steingefüllten Gallenblase ist besonders unter den Gesichtspunkten der „Reiztheorie" bemerkenswert.

So wichtig auch die experimentellen Teerkrebse, der Röntgenkrebs, die Blasencarcinome der Anilinarbeiter und die zahlreichen anderen wohlbekannten Beispiele von Krebsentwicklung unter äußeren Einflüssen sind, hier liegen stets Bedingungen vor, die sich von denen bei der Entstehung einer spontanen bösartigen epithelialen Geschwulst eines inneren Organes weit entfernen. Beim Krebs der Gallenblase kommen endogene Reize in Frage, die durch krankhafte Veränderungen entstehen. Hier ist es möglich, das Carcinom auf den chronischen Reiz der Gallensteine, bzw. der durch diese hervorgerufenen, manchmal symptomlosen Entzündung zurückzuführen, also auf ein Leiden, das verhältnismäßig

der Nachbarschaft die Gallenblase durchwuchert. In diesem Falle liegen obendrein die Verhältnisse für eine sekundäre Entstehung von Concrementen viel günstiger, als beim Primärtumor der Gallenblase, indem die Schleimhaut dabei in anderer Weise beteiligt ist. Hierauf macht Sir Rolleston aufmerksam und betont, daß eine sekundäre Geschwulst gewöhnlich unter der Serosa beginne und die Cholesterin produzierende Schleimhaut zunächst zum großen Teile intakt lasse, „while a primary carcinoma is due to changes in the mucous membrane itself". Außerdem ist in manchen hierher gehörenden Fällen die Gallenstauung von vornherein viel ausgeprägter, als beim primären Sitz des Tumors in der Gallenblase selbst, denn es handelt sich hierbei zumeist um Pylorus- oder Pancreascarcinome, die beim Hinüberwuchern auf die Gallenblase sehr leicht die großen Gallengänge verschließen. Aus diesen Gründen wäre es demnach zu erwarten, daß in solchen Gallenblasen Steine einen regelmäßigen Befund darstellten. Das ist aber durchaus nicht der Fall. Siegert fand sie bei 13 derartigen Fällen nur 2mal, also in rund 15% der Fälle, was etwa der gewöhnlichen Häufigkeit der Cholelithiasis und mithin einem zufälligen Zusammentreffen entsprechen könnte. (Der quadratische Fehler der kleinen Zahl[1]) beträgt in diesem Falle ± 10%.) Lubarsch berichtet von 4 ähnlichen Fällen, Flaig von 2 weiteren; in keinem dieser Fälle fanden sich Gallensteine. Bei den weiter unten mitgeteilten statistischen Erhebungen unter dem Material des Pathologischen Institutes am Krankenhause „Allerheiligen" zu Breslau gelang es, 4 Fälle aufzufinden, bei denen durch Übergreifen eines Pylorus- (3 Fälle) oder Pancreascarcinoms (1 Fall) die Gallenblase fast völlig zerstört war. In keinem dieser Fälle waren gleichzeitig Gallensteine gefunden worden, und doch war es angesichts der Größe der Tumoren mit Sicherheit anzunehmen, daß längere Zeit vergangen war, seitdem das Carcinom die Schleimhaut der Gallenblase durchbrochen hatte. Auf derartige weitgehende Stadien des Zerfalles macht Siegert unter seinen Fällen ebenfalls besonders aufmerksam; gerade in solchen Gallenblasen fehlten Steine.

So wenig diese Fälle auch durch ihre geringe Zahl eindeutig die Annahme widerlegen können, daß die Gallensteine erst durch das Carcinom entständen, so vermögen sie doch einen gewissen Beitrag zu dieser Frage zu liefern, den man im Zusammenhang mit den weiteren Tatsachen bewerten muß, die für ein größeres Alter der Steine sprechen.

Einen solchen Punkt bildet nach der übereinstimmenden Ansicht sämtlicher Autoren die auffällige Bevorzugung des weiblichen Geschlechts

1) Siehe Baur-Fischer-Lenz, Grundriß der menschlichen Erblichkeitslehre. Bd. I, S. 340.

bei der Frequenz der Gallenblasencarcinome. Die Befunde sind im einzelnen folgende:

Friedheim	unter 24	Fällen	87,5%	Frauen
Frief	„ 46	„	82,6%	„
Haberfeld	„ 164	„	73,0%	„
Heddäus	„ 22	„	86,3%	„
Kaufmann, in Basel			87,5%	„
in Göttingen			89,6%	„
Sir Rolleston zitiert:				
Terriret et Auvray	unter 50	Fällen	80,0%	Frauen
Winton	„ 60	„	71,7%	„
Siegert	„ 97	„	85,5%	„

Andere Autoren zählen die Carcinome der großen Gallengänge mit, die im Gegensatz zum Gallenblasencarcinom das männliche Geschlecht bevorzugen. Daher müssen ihre Ergebnisse von vornherein niedriger ausfallen. So fanden:

Bejach (1)	unter 38	Fällen	84,2%	Frauen
(2)	„ 25	„	84,0%	„
(3)	„ 25	„	76,0%	„
Redlich	„ 33	„	70,0%	„
Feilchenfeld	„ 26	„	88,5%	„
Riechelmann	„ 47	„	70,0%	„

In der Übereinstimmung dieser Zahlen liegt ein deutlicher Hinweis auf ursächliche Beziehungen zum Steinleiden. Allerdings ist das Überwiegen der weiblichen Erkrankungsziffern beim Krebs der Gallenblase etwas größer, als bei der Cholelithiasis. Diese Tatsache erklärt sich wohl durch die etwas größere absolute Häufigkeit des Krebses überhaupt beim weiblichen Geschlecht, die wiederum eine Funktion des vom Weibe erreichten durchschnittlich höheren Lebensalters ist.

Es gibt fernerhin hie und da Einzelbeobachtungen, die es verdienen, die Statistik zu ergänzen. So berichtet Troje:

Ein von Kehr operierter Patient behielt eine Gallenfistel zurück. Aus dieser wucherten späterhin papilläre Excrescenzen hervor. Als Troje dann nach 2 Jahren die Gallenblase exstirpierte, fand er ein Carcinom, das sich in dieser Zeit erst gebildet haben konnte, denn sonst hätte Kehr damals bei der Ausräumung und Besichtigung der Gallenwege sicher die Gallenblase ganz entfernt. Es liegt daher der Gedanke nahe, daß der Tumor aus atypischen Epithelwucherungen entstanden war, die dem Auge bei der ersten Operation entgangen waren.

Über einen anderen ähnlichen Fall berichtet Lett: hier fand sich ebenfalls nach einer Cholecystotomie wegen Cholelithiasis 21 Monate später bei einem zweiten Eingriff ein Carcinom der Gallenblase. Je einen weiteren Fall beschreiben außerdem Lawford Knaggs und Mayo Robson, mit einem Zwischenraum von 15 Monaten und $1^1/_2$ Jahren

zwischen den Operationen. In allen vier Fällen fanden sich beim zweiten Eingriff keine Steine mehr. Man kann daher die Wirkung der Gallensteine nur dadurch mit der späteren Krebsentwicklung in Zusammenhang bringen, daß man als Ausgangspunkt derselben präcanceröse Epithel-Heteroplasien annimmt, die bei der ersten Operation nicht erkennbar waren, oder man muß das Carcinom als die Folge der nach der ersten Operation weiter bestehenden chronischen Entzündung ansehen. Außerdem ist die Schädigung der Gallenblasenwand durch den ersten operativen Eingriff in Rechnung zu stellen (Konjetzny), so daß diese Fälle für sich allein die Streitfrage ebenfalls nicht zu entscheiden vermögen. Betrachtet man sie jedoch zusammen mit dem verhältnismäßig seltenen Steinbefund beim sekundären Gallenblasencarcinom und namentlich der augenfälligen Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes, dann kommt dieser Kombination als Ganzem eine nicht unbeträchtliche Beweiskraft zu in der Richtung, daß die Gallensteine primär sind und bei der Entstehung des Carcinoms eine beachtenswerte Rolle spielen.

Folgt man dieser Annahme, dann muß man erwarten, daß die Steine durch den chronischen Reiz weit häufiger präcanceröse Zustände erregen, als vollentwickelte Carcinome. Genaue histologische Untersuchungen in dieser Richtung sind außerordentlich mühsam, da die ganze Steinblase systematisch in Stufenschnitte zerlegt werden muß, weil sonst leichte Epithelveränderungen übersehen werden können, die makroskopisch nicht sichtbar sind. Es liegt daher auf der Hand, daß solche Arbeiten in der Literatur sehr spärlich sind. Außerdem sind sie untereinander schwer in Beziehung zu bringen, weil die einzelnen Untersucher die Grenzen zwischen entzündlicher Veränderung der Schleimhaut und der präcancerösen Wucherung des Epithels rein subjektiv ziehen. Während Müller und Schiff schon reichliche Proliferation der Drüsen als suspekt ansehen, richtet Janowsky sein Augenmerk vor allem auf kleine warzenähnliche Wucherungen inmitten atrophischer Schleimhaut, die er bei sehr eingehenden histologischen Untersuchungen alter Steinblasen nur selten feststellen konnte. Bland-Sutton gibt nach Kehr an, daß er „sehr oft“ Carcinom in exstirpierten Steinblasen gefunden habe, ohne eine genaue Zahl zu nennen. Kehr hält dem entgegen, daß bei seinen letzten 300 exstirpierten Steinblasen nicht ein einziges Mal ein solcher Befund erhoben werden konnte. Aber schon diese ungewöhnlich hohe Zahl legt das Bedenken nahe, daß diese Untersuchungen sich teilweise auf Operationen nach nicht allzu langer Dauer des Steinleidens beziehen.

Somit ist die Zusammenfassung berechtigt, daß die Akten über die Häufigkeit präcanceröser Zustände in der Steinblase noch lange nicht geschlossen sind.

Eine besondere Beachtung bei der Erörterung der Ursachen des Gallenblasencarcinoms verdienen die seltenen Plattenepithelkrebse, denn bei der Erklärung ihres Entstehens liegt es sehr nahe, die mechanische Wirkung der Gallensteine zugrunde zu legen, die durch ihren dauernden Reiz eine Metaplasie des normalen Cylinderepithels veranlassen könnten. Sie finden sich auch in jedem Falle (Kaufmann). Andererseits ist es auffällig, daß Plattenepithel ohne Wucherungstendenz in der Gallenblase bisher nur in einem Falle einwandfrei festgestellt worden ist (Lubarsch). Man hat deshalb zur Erklärung dieser Cancroide die Möglichkeit embryonaler Keimversprengung herangezogen (Eichholz), analog den Dermoidcysten verschiedener Organe. Mönckeberg trat dieser Auffassung entgegen. Er machte darauf aufmerksam, daß sich Dermoidcysten nur in solchen Organen finden, deren fötale Entwicklung in der Nähe von Plattenepithel vor sich geht. Die Gallenblase dagegen entstehe „inmitten der Domänen des Cylinderepithels." Außerdem veröffentlicht er einen Fall von Adenocarcinom + Cancroid in einer Gallenblase, wobei sich an verschiedenen Stellen isoliert vielschichtiges Plattenepithel fand. Ob diese Plattenepithel-Inseln allerdings schon vor der Entstehung des Tumors bestanden hatten oder erst von diesem hervorgebracht worden waren, ist nach Konjetzny zweifelhaft. Lubarsch weist auf die relative Häufigkeit der Gallenblasen-Cancroide hin, die schon allein der Annahme einer embryonalen Keimversprengung den Boden entziehe. Er glaubt, daß diese Plattenepithelkrebse nur durch Metaplasie zu erklären seien. Die große Seltenheit von Plattenepithelbefunden ohne carcinomatöse Wucherungstendenz führt er darauf zurück, daß erst die Krebszellen selbst der Metaplasie verfallen, vorher aber aus dem Cylinderepithel entständen. Ähnlich sucht Herxheimer diese Cancroide von Epithelzellen abzuleiten, die auf ganz frühzeitiger embryonaler Stufe stehen geblieben seien, auf einer Stufe, wo eine Differenzierung in Cylinder- oder Plattenepithel noch nicht stattgefunden habe. Wirken dann äußere Reize in Gestalt der Gallensteine auf sie ein, so würden sie zu schrankenloser Wucherung veranlaßt. Die Anschauung steht demnach in der Mitte zwischen Dysontogenie und Metaplasie. Konjetzny vertritt den Standpunkt, daß man auch auf dem Boden der Metaplasie die Seltenheit einer Epidermisierung der Gallenblase ohne Entwicklung eines Cancroids durch die Annahme erklären könne, daß die metaplastisch entstandenen Plattenepithelzellen die Neigung zu schrankenloser Wucherung in sich trügen und bei ihrer Entstehung nicht im Stadium reiner Epithelbildung stehen blieben.

Abgesehen von der Erklärung dieser Plattenepithelkrebse durch embryonale Keimversprengung, die man als sehr zweifelhaft bezeichnen

kann, bilden in allen diesen Theorien die Gallensteine durch ihren chronischen mechanischen Reiz das auslösende Moment der Krebsentwicklung. Es erscheint daher berechtigt, diese Cancroide als ein weiteres Beweisstück bei der Untersuchung der Beziehungen zwischen Gallensteinen und Gallenblasenkrebs heranzuziehen. Ihre Seltenheit kann kaum als Einschränkung gelten, denn demgegenüber ist der Einwurf sehr naheliegend, daß wir ja garnicht wissen, wie sich das Epithel der Gallenblase chronischen Reizen gegenüber verhält, ob es nicht viel eher zu carcinomatöser Entartung in Cylinderzellcarcinome als zur Metaplasie in Plattenepithel neigt.

Bei der Besprechung der präcancerösen Zustände muß man auch der Papillome und verwandten Tumoren der Gallenblase gedenken. Sie sind noch seltener als die Cancroide. Wenn man von den kurzen Mitteilungen polypöser Schleimhautwucherungen bei Birsch-Hirschfeld und Orth absieht, sind überhaupt nur wenige einschlägige Fälle in der Literatur verzeichnet, nämlich je ein Fall von Dominici, Hausson, Mölle, Mettenheimer, Pels Leusden, Riedel, Ringel, Schoenlank und Schüppel. Körte erwähnt außerdem zwei Befunde Benda's in von ihm exstirpierten Steinblasen, nämlich papilläre Wucherungen zunächst gutartigen Charakters. Kaufmann sah zwei Fälle und zitiert Sand und Mayer. Eine weitere Beobachtung war einmal Gegenstand einer Demonstration durch Mathias. Ich bringe hier eine Abbildung und kurze Beschreibung:

Eva H., Witwe, 65 Jahre alt. Sektionsnummer 393, 1922/23. Es handelte sich um eine mittelgroße kräftige Frau, die wegen steigender Atembeschwerden das Krankenhaus „Allerheiligen" zu Breslau aufgesucht hatte und hier nach 4 Wochen unter den Symptomen einer Myodegeneratio cordis ad exitum gekommen war. Gallensteinanfälle ließen sich anamnestisch nicht nachweisen.

Die am 8. I. 1923 vorgenommene Sektion ergab ein Aneurysma der Aorta, Myodegeneratio cordis, Arteriosclerose der großen Gefäße und Coronararterien, hypostatische Pneumonie und Lungenödem.

Die Lage der Organe der Bauchhöhle war normal. Die Milz war etwas vergrößert, weich. Im Ileum fanden sich an umschriebener Stelle vier kleine Geschwüre mit stark geröteter Umgebung.

Die Leber war nicht vergrößert, von einer tiefen Schnürfurche durchsetzt. In den unteren Leberrand fanden sich mehrere Cavernome eingelagert.

Die leicht mit dem Netz verwachsene Gallenblase war bis auf eine Länge von 15 cm vergrößert und mit reichlichen Mengen weißlicher Flüssigkeit gefüllt. In der Fundusgegend bildete die hier stark verdickte Schleimhaut zwei aus hartem, fibrösem Gewebe gebildete Nieschen, denen je ein reichlich haselnußgroßer Stein mit stark gekörnter Oberfläche eingelagert war. Nach Spaltung des einen ergab sich ein Aufbau aus einem zentralen Bakterienkern mit schichtenweise angelagertem Cholesterin, das außen wieder von einer Kalkschicht umhüllt wurde. Die Schleimhaut der Gallenblase war von normaler Blutfülle und glatt. Der nach der Leber zu gelegenen Wand saß ein gestielter, stark verästelter, grauweißer Tumor auf, dessen flottierende Massen ungefähr einen talergroßen Bezirk bedeckten. In seiner Umgebung fanden sich zwei ganz analog geformte, jedoch wesentlich kleinere gestielte Tumoren auf der Schleimhaut. Die regionären Drüsen waren ebenso wie die übrigen Organe der Bauchhöhle ohne pathologischen Befund.

Die mikroskopische Untersuchung des Tumors ergab folgendes Bild: Ein spärliches bindegewebiges Stroma mit reichlichen Gefäßen trägt auf einer dünnen Membrana propria ein regelmäßig gebautes, hohes Cylinderepithel mit recht gleichmäßigen Zellen, die in Pallisadenform angeordnet sind. Der Zellkern ist gleichmäßig gefärbt, von länglich-ovaler Gestalt und steht der Basis der Zelle näher als der Mitte. Solche Figuren sind in allen möglichen Verzweigungsvarianten vorhanden. Einstülpungen und Windungen lassen sich vielfach nachweisen bei reichlich wechselnder Schnittrichtung. Dabei bleibt jedoch eine gewisse Regelmäßigkeit der Form erhalten.

Es liegt somit das typische Bild eines gutartigen, vielfach verzweigten Fibroepithelioms vor (sogenanntes Papillom).

Der Fall von Pels Leusden sei wegen der erreichten Grenze der Malignität hier kurz angeführt.

Es handelte sich um einen 57jähr. Mann, der wegen chronischen Ikterus zur Operation kam, angesichts seines schlechten Ernährungszustandes aber nur cholecystotomiert wurde. Dabei räumte man aus der Gallenblase zahlreiche weiße Massen aus. Mikroskopisch fanden sich papillomatöse Gebilde, die einen regelmäßigen Besatz von Cylinderzellen trugen. Trotz einer zurückbleibenden Gallenfistel erholte sich der Patient auffallend rasch. Nach einem Jahre bildeten sich dann um die Fistelöffnung herum blaurote Wucherungen, die mikroskopisch die gleiche Beschaffenheit zeigten, wie jene, die bei der Operation entfernt worden waren. 7 Jahre später starb der Patient dann an einer schweren Lungentuberkulose und kam so zur Sektion. Diese ergab, daß die kleine geschrumpfte Gallenblase in derbe Schwielen eingebettet war. Am Übergang vom Epithel der Gallenblase zur äußeren Haut in der Fistel fanden sich noch reichliche papilläre Wucherungen. In der Papilla Vateri lag ein großer maulbeerförmiger Cholesterin-Pigmentkalkstein.

Den komplizierten histologischen Untersuchungsbefund deutet Pels Leusden folgendermaßen: „Die Zellen scheinen dem Einfluß des Organismus fast völlig entzogen zu sein; sie entnehmen ihm zwar ihre Ernährungsbedingungen, sind aber im übrigen selbständige Gebilde. Diese selbständige Wucherungsfähigkeit grenzt jedenfalls dicht an die unbegrenzte Wucherungsfähigkeit, und damit wäre entschieden, daß sie zum mindesten den Übergang zum Malignen darstellen“.

Unter Berücksichtigung dieses Falles erscheint es berechtigt, die Papillome ebenfalls zu den präcancerösen Zuständen zu rechnen. In etwa $^2/_3$ der Fälle fanden sich Gallensteine, das weibliche Geschlecht war mit 70% bevorzugt. Fernerhin liegt kein Fall unter dem 40. Lebensjahr vor, was Kaufmann besonders betont; der Fall von Hausson war 69, der von Mölle 63 Jahre alt. Alle diese Punkte machen eine Abhängigkeit von Gallenblasenentzündung und Gallensteinen auch für diese Neubildungen wahrscheinlich und lassen den Zeitraum der Entstehung der Wucherung lang erscheinen.

Aschoff und Bacmeister haben fernerhin auf adenomatöse Einlagerungen in der Wand des Gallenblasenfundus aufmerksam gemacht. Sie halten diese für angeborene Gewebsmißbildungen und stellen sie den Mißbildungen an der Spitze des Meckel'schen Divertikels an die Seite. „Diese drüsenartigen cystischen Bildungen tragen zum Teil gewöhnliches Gallenblasenepithel, zum Teil deutliche Becherzellen, sind auch nicht selten mit Schleimdrüsen besetzt. Plattenepithelbildung haben wir an ihnen nicht gefunden." Die Autoren geben selbst zu, daß diese Bildungen sehr den Luschka'schen Gängen bei chronischer Cholecystitis ähneln, betonen aber, daß sie sie zweimal in Gallenblasen gefunden haben, die keinerlei entzündliche Veränderungen aufwiesen und glauben sie deshalb unbedingt als angeborene Anomalien auffassen zu müssen. Lubarsch beschreibt diese sogenannten Fundusadenome ebenfalls, hält sie aber für heterotrope Epithelwucherungen, die Folgezustände entzündlicher Prozesse darstellten und nicht auf embryonale Keimversprengung zurückgeführt werden könnten. Zum Beweise macht er auf folgende Punkte aufmerksam: Fast ausnahmslos finden sich neben diesen Adenomen entzündliche Veränderungen von akutem und chronischem Charakter, in vielen Fällen läßt sich eine Durchtrittstelle der Drüsen durch die Muscularis mucosae nachweisen. Weiterhin fand er diese Gebilde besonders bei alten Leuten, niemals aber bei Föten und Neugeborenen.

Die Beziehungen dieser Fundusadenome zum Carcinom halten Aschoff und Bacmeister ausdrücklich offen, erklären eine Krebsentwicklung aus ihnen aber für wahrscheinlicher als allein durch den Reiz der Gallensteine. Ribbert sucht demgegenüber beide Möglichkeiten zu kombinieren, indem nach seiner Ansicht erst hinzutretende Entzündung und Steinbildung diese Gebilde zur carcinomatösen Wucherung veranlassen.

Selbst wenn man also annimmt, daß die Fundusadenome zum Ausgangspunkt eines Carcinoms werden können, so kann es angesichts der von Lubarsch angeführten Tatsachen durchaus nicht als erwiesen gelten, daß zwischen ihnen und der Cholelithiasis kein ätiologischer Zusammen-

hang besteht. Das verbindende Glied wäre die Entwicklung entzündlicher Vorgänge.

Fassen wir nun zurückblickend noch einmal alle die Tatsachen zusammen, die für eine Entstehung des Carcinoms durch den Reiz der Gallensteine sprechen und geeignet sind, den einzigen dagegen erhobenen Einwand zu entkräften, daß nämlich die in rund 80% der Fälle gleichzeitig gefundenen Concremente sekundären Ursprungs seien!

1. Das Carcinom der Gallenblase befällt 4 mal soviel Frauen als Männer: bei der Cholelithiasis verhält sich die Beteiligung der Geschlechter wie 1 : 3.

2. Das sekundäre Carcinom der Gallenblase trifft nur in rund 15% der Fälle mit Gallensteinen zusammen. Allerdings ist die Zahl der bekannten Fälle gering.

3. Es gibt mehrere einwandfreie Fälle, wo ein Gallenblasencarcinom wenige Monate nach einer Cholelithiasisoperation zur Entwicklung kam, offenbar von Epithelwucherungen seinen Ausgang nehmend, die bei der ersten Operation übersehen worden waren. Die Gallensteine waren hier intraoperativ unzweifelhaft als primär festgestellt.

4. Das Plattenepithelcarcinom der Gallenblase läßt sich nicht auf Grund embryonaler Keimversprengung erklären. Es kann nur durch Metaplasie entstehen: diese Metaplasie findet eine Erklärung in dem chronischen mechanischen Reiz der Gallensteine, die stets gleichzeitig gefunden werden.

5. Auch die seltenen Papillome der Gallenblase bevorzugen auffällig das weibliche Geschlecht. Sie sind vor dem 40. Lebensjahr noch nicht beobachtet. Ihre Beziehungen zum Carcinom scheinen sehr enge zu sein. In rund $^2/_3$ der Fälle finden sich auch hier gleichzeitig Gallensteine.

Kehrt man nun die Beweisführung um, indem man von der Annahme ausgeht, die Cholelithiasis sei an der Krebsentstehung unbeteiligt und der Steinbefund in Carcinomblasen eine Folge des Tumors, dann ergibt sich andererseits folgendes Bild:

Als einzige Stütze weist diese Theorie nur den Umstand auf, daß sie die größere Wahrscheinlichkeit (Aschoff und Bacmeister) für sich habe, weil in der carcinomatösen Gallenblase stets die Vorbedingungen für eine Concrementbildung in Gestalt der kaum fehlenden Sekundärinfektion vorhanden sein müsse.

Auf der anderen Seite vermag diese Theorie in keiner Weise die Tatsache zu erklären, daß der Krebs der Gallenblase das weibliche Geschlecht mit 4 : 1 bevorzugt. Fernerhin kann sie den Einwand nicht

entkräften, daß die Cancroide sich ungezwungen nur durch langdauernde Einwirkung von Gallensteinen erklären lassen, die ja auch einen konstanten Nebenbefund darstellen, und hat dann noch immer die — allerdings zahlenmäßig begrenzten — Beobachtungen gegen sich, die das gleichzeitige Vorkommen des sekundären Gallenblasenkrebses mit Steinen auf nur 15% der Fälle begrenzen.

Man kann die Erfahrungen der Allgemeinen Pathologie über Reizwirkung und Carcinomentstehung gewiß mit gutem Recht auf die Gallenblase anwenden. Wenn die Gallensteine auch Produkte der Entzündung und in anderen Fällen einer Stoffwechselstörung (Cholesterinsteine) sind, so wirken sie doch rein mechanisch wie ein exogener Reiz, der ein durch chronische Entzündung meist weitgehend geschädigtes Gewebe trifft.

Vielleicht ist es berechtigt, entsprechende Verhältnisse im menschlichen Körper zum Vergleiche heranzuziehen. Diese kann man im Nierenbecken beim Vorhandensein von Steinen erwarten. Da letztere aber schon an und für sich selten sind und die Tumoren des Nierenbeckens ausgesprochene Raritäten darstellen, müssen Studien über etwaige Beziehungen zwischen beiden Krankheiten auf große Schwierigkeiten stoßen, wobei immer noch die Frage offen bleiben muß, ob das Epithel des Nierenbeckens nicht von andersartigen Eigenschaften ist, als das der Gallenblase.

Immerhin finden sich in der Literatur einige Angaben in dieser Richtung. So zitiert Stüsser Albarran, der 11 Fälle von Carcinomen des Nierenbeckens gesammelt hat, von denen 7, d. h. 65%, Nierensteine umschlossen. Sir Rolleston erwähnt eine Zusammenstellung von Kelynack über 23 Fälle von Nierenbeckentumoren mit Steinen. So erklären auch Kümmell-Graff im „Handbuch der praktischen Chirurgie 1923", epitheliale Nierenbeckentumoren für „häufig auf dem Boden einer chronischen Reizung in alten Sacknieren und Steinnieren". An dieser Stelle ist auch noch ein Fall Kaufmann's erwähnenswert, der ein stark verhornendes Harnblasencarcinom bei einem 31jährigen Manne beobachtete, das durch einen großen Blasenstein „höchst wahrscheinlich provoziert war".

Bevor wir nun zur statistischen Untersuchung der Streitfrage, in welcher Beziehung die Gallensteine zum Carcinom stehen, übergehen, empfiehlt es sich, auch das Carcinom der großen Gallengänge einer kritischen Betrachtung zu unterwerfen, in der Richtung, ob man auch bei diesem der Cholelithiasis eine ätiologische Rolle zuweisen könnte. Und das erscheint sehr naheliegend, besonders dann, wenn man das Carcinom nicht auf Grund der dauernden mechanischen Wirkung der

Gallensteine selbst, sondern aus alten Narben entstehen läßt (Zenker), die nach geringen Verletzungen der Schleimhaut bei der Steinwanderung entstehen, indem sich dann in diesen eine chronische Entzündung einstellt.

Betrachtet man zunächst die Häufigkeit, mit der Gallensteine bei den Carcinomen der großen Gallengänge einschließlich der Papilla Vateri, gefunden werden, so kommt man zu erheblich niedrigeren Werten, als beim Carcinom der Gallenblase selbst. Das ist um so auffälliger, als das Gallengangcarcinom zu einer weit stärkeren Gallenstauung führt.

In der Literatur finden sich folgende Angaben:

Courvoisier	Steine in	28%	der	Fälle
Devic et Gallavardin . .	„ „	20%	„	„
Miodowsky	„ „	36%	„	„
Sir Rolleston	„ „	37%	„	„
Schüller	„ „	15%	„	„

Die Beteiligung der Geschlechter war folgende:

Courvoisier	unter 15	Fällen	53%	Männer
Devic et Gallavardin .	„ 46	„	65%	„
Miodowsky	„ 40	„	65%	„
Sir Rolleston	„ 75	„	59%	„
Schüller	„ 29	„	72%	„

Angesichts dieser auffälligen Bevorzugung gerade des männlichen Geschlechts muß man eine Beteiligung der Gallensteine an der Ätiologie dieses Carcinoms von vornherein für unwahrscheinlich halten, welche Annahme eine weitere Stütze in der relativen Seltenheit dieses Nebenbefundes findet. In jenen Fällen ist vielleicht eine Ausnahme zu machen, wo es zu langdauernder Einklemmung eines Steines gekommen war und sich dann um den Stein herum ein Carcinom entwickelte, wie es in dem Fall von Kraus offenbar geschehen ist. Im allgemeinen ist man jedoch zu dem Schlusse berechtigt, daß eine Beteiligung der Cholelithiasis an der Entstehung des Carcinoms der großen Gallenwege zwar theoretisch sehr naheliegend, in Wirklichkeit aber durchaus unerwiesen ist. Es empfiehlt sich daher, bei einer statistischen Untersuchung über die Beziehungen der Gallensteine zum Krebs des Gallenabflußsystems eine strenge Trennung durchzuführen zwischen dem Carcinom der Gallenblase und dem der großen Gallengänge, um ein eindeutiges Bild über die einschlägigen Verhältnisse zu erhalten.

Solange die Möglichkeit nicht besteht, im Tierexperiment eine vollkommene Cholelithiasis zu erzeugen und die Gallensteine lange auf die Wand der Gallenblase einwirken zu lassen (bekanntlich ist die spontane Cholelithiasis im Tierreiche überaus selten), solange bleibt als einiger-

maßen brauchbares Forschungsmittel auf diesem Gebiete nur die Statistik, ohne aber jemals einen exakten Tierversuch ersetzen zu können.

Für eine derartige Untersuchung kommen unter den Medizinalstatistiken in Frage: Die Mortalitäts-Statistik, die Morbiditäts-Statistik und die Sektions-Statistik.

Die reine Mortalitäts-Statistik ganzer Bevölkerungen stützt sich auf die polizeilichen Totenscheine. Ihre Anwendung auf das Carcinom der Gallenwege scheitert an der Schwierigkeit bzw. Unmöglichkeit, ohne klinische Beobachtung eine genaue Diagnose zu stellen. So konnte Riechelmann bei seiner Carcinom-Statistik errechnen, daß von allen Carcinomen überhaupt bereits 18% erst bei der Sektion gefunden wurden, ohne vorher erkannt zu sein. In weit höherem Maße gilt dieses für den Krebs des Gallensystems. Vergleicht man die allgemeinen Sterbe-Statistiken von A. Aschoff und Frief mit den Sektions-Statistiken, dann wird die Berechtigung dieses Vorwurfes sofort einleuchtend. A. Aschoff errechnet den prozentualen Anteil der Gallenwegecarcinome unter den 4574 von ihm in Berlin gesammelten Krebsfällen auf 0,9%; Frief zählt von 1876—1900 unter 5624 in Breslau gemeldeten Carcinomtodesfällen ganze 46, d. h. 0,7%. Dieses ist fast die gleiche Zahl, die, nach der folgenden Statistik, allein am Krankenhaus „Allerheiligen“ ebenda späterhin bereits in 10 Jahren zur Sektion kamen! Die Ähnlichkeit der Prozentzahlen der beiden obigen Autoren untereinander legt den Gedanken nahe, daß die Mortalitäts-Statistik des Gallenblasenkrebses überall mit der gleichen Fehlerquelle behaftet ist. Bei den 40 Fällen, die ich am oben erwähnten Krankenhause sammeln konnte, lagen bei 32 Angaben über die klinische Diagnose vor, unter der die Leichen im Pathologischen Institut eingeliefert wurden. Von diesen 32 Fällen war nur bei 2 die Diagnose mit Bestimmtheit ausgesprochen worden, in einem dritten Falle hatte man sie in Erwägung gezogen, die übrigen waren alle unter anderweitiger Krankheitsangabe zur Sektion gekommen. In einem Falle war ein Ovarialcarcinom angenommen worden, in Wahrheit handelte es sich aber um ein Gallenblasencarcinom mit einer großen isolierten Metastase im Ovarium. (Einen analogen Fall erwähnt Fütterer.) Ein weiterer Fall kam durch ein Trauma zur Sektion, die als Nebenbefund ein Choledochuscarcinom ergab. Die Trägerin eines Cysticuscarcinoms endlich starb an Paratypus B; auch hier war der Tumor erscheinungslos geblieben.

Man ersieht hieraus, daß einer allgemeinen Mortalitätstatistik des Gallenblasenkrebses von vornherein bedenkliche Minusfehler anhaften müssen, denn in obiger Zusammenstellung sind auch die Carcinome der großen Gallengänge mit enthalten, die doch viel früher und sicherer zu

einer Verlegung des Gallenabflusses führen und so die Diagnose eher ermöglichen.

Fernerhin ergibt sich daraus, daß man mit der klinischen Morbiditäts-Statistik ebenfalls keine einwandfreien Ergebnisse erzielen kann, abgesehen von ihren sonstigen Nachteilen.

Es bleibt somit zur statistischen Durchforschung des Gallenblasencarcinoms noch die Sektions-Statistik. Auch ihr haften Fehler an, auf die schon Oestelen, der „Vater der Medizinalstatistik" aufmerksam machte und die nach ihm von vielen Autoren warnend hervorgehoben werden (Weinberg, Freund). Der Nachteil einer solchen Statistik liegt darin begründet, daß sie sich auf das Material eines Krankenhauses stützen muß, mithin eines Ortes, wohin die Kranken, oft von weither, zusammenströmen, und zwar nicht entsprechend der Erkrankungsquote der Allgemeinbevölkerung an einer bestimmten Krankheit, sondern unter ausgesprochener Auslese derjenigen Fälle, die im Krankenhause am besten oder allein behandelt werden können. Letzteres bezieht sich ganz besonders auf operative Fälle und somit auf das Carcinom überhaupt. Noch größer wird diese Unsicherheit, wenn man die statistischen Erhebungen über einen längeren Zeitraum ausdehnt, denn dabei treten als weitere störende Faktoren die Änderung der Indikationsstellung auf Seiten der Ärzte und die wechselnde Stellungnahme der Bevölkerung zur Krankenhausbehandlung in Erscheinung. Eine Sektionsstatistik läßt sich demnach nur unter genauer Berücksichtigung der Zusammensetzung ihres Ausgangsmaterials bewerten.

Die folgende Statistik stützt sich auf die Sektionsprotokolle des Pathologischen Instituts am Krankenhause „Allerheiligen" zu Breslau. Als reine Sektionsstatistik muß sie also von vornherein mit allen den Fehlerquellen belastet sein, die dieser Art der statistischen Untersuchung stets anhaften, vor allem einer gewissen Häufung von inoperabelen Carcinomfällen, da solche Kranke ante exitum wegen der Schwierigkeit der häuslichen Pflege ja meist im Krankenhause Aufnahme finden. Daß eine solche relative Anhäufung im Krankenhause jedoch für den mehr schleichend verlaufenden Gallenblasenkrebs nicht zutrifft, wurde bereits weiter oben gezeigt. Die Cholelithiasis war nur in wenigen Fällen der Grund der Krankenhausaufnahme; fast stets fanden sich die Gallensteine als Nebenbefund. Somit läßt sich eine Häufung der Gallensteinfälle über das natürliche Geschehen hinaus für das Ausgangsmaterial dieser Statistik mit ziemlicher Sicherheit ausschließen. Operativ entfernt war die Gallenblase bei den Leichen jenseits des 39. Lebensjahres nur in zwei Fällen.

Berücksichtigt wurden die Jahrgänge 1912—1922. Der Weltkrieg hat die Zusammensetzung des Krankenbestandes jenseits des 39. Lebensjahres nicht mit entscheidenden Fehlerquellen belastet. Andererseits bedingt die Grippe während dieser Zeit eine Verschiebung des gegenseitigen Verhältnisses der Todesursachen, betraf aber vorwiegend Individuen unterhalb des 40. Lebensjahres, sodaß dieser Faktor bei folgender Statistik ebenfalls nicht stark in Wirkung treten kann.

Wie nämlich weiter oben gezeigt wurde, beginnt die eigentliche Häufigkeit der Cholecystitis erst mit dem 40. Lebensjahre, um von da an ständig anzusteigen. Fernerhin tritt, vielleicht im Zusammenhang mit dieser Tatsache, das Carcinom der Gallenblase fast ausschließlich oberhalb dieser Altersgrenze auf (Kaufmann). Um daher die Beziehungen dieser beiden Krankheiten deutlich zur Anschauung zu bringen, müssen alle Sektionen jüngeren Alters ausgeschieden werden, die sonst das Bild verwischen. In der folgenden Statistik sind deshalb — im Gegensatz zu den Statistiken von Riechelmann, Feilchenfeld, Redlich und Bejach — nur die Sektionen der Fälle berücksichtigt worden, die das 40. Lebensjahr begonnen oder überschritten hatten.

In diesem Sinne wurden zunächst alle diejenigen Fälle vermerkt, wo sich überhaupt Gallensteine fanden, einerlei, ob sie die Todesursache waren oder nur einen Nebenbefund darstellten. Selbstverständlich befinden sich darunter auch sämtliche Gallenwegecarcinome, die mit Steinbefund einhergingen.

In einer weiteren Spalte sind dann sämtliche Carcinome gezählt worden, die in Leichen jenseits des vollendeten 39. Lebensjahres gefunden worden waren, während die wenigen Fälle jüngeren Alters ebenso wie bei den Gallensteinen außer Betracht geblieben sind.

Fernerhin wurden solche Befunde gesammelt, wo im gleichen Organismus:

1. ein Carcinom irgendeines Organes, einschließlich der Gallenblase,
2. Gallensteine

festgestellt worden waren, bei denen also Gallensteine in einem Körper lagen, bei dem eine Krebsdisposition durch das Vorhandensein der Krankheit dokumentiert wurde.

Endlich wurden getrennt die Fälle von Carcinomen der Gallenblase und die der großen Gallengänge, letztere einschließlich denen der Papilla Vateri, gezählt und zwar in dem Sinne, ob sich mit ihnen zusammen Gallensteine vorfanden oder nicht. Dabei ist ein Fall von Cysticuscarcinom bei einem 36jährigen Manne außer Betracht geblieben, da er unterhalb der erforderlichen Altersgrenze liegt (S.-Nr. 75, 1919/20), Steine fehlten in diesem Falle.

Unter 6723 Sektionen, die am Pathologischen Institut des Krankenhauses „Allerheiligen“ zu Breslau in der Zeit vom 1. April 1912 bis 31. März 1922 ausgeführt wurden, betrafen 1544 Männer und 1929 Frauen jenseits des 39. Lebensjahres. Unter diesen fanden sich:

	Männer	Frauen
Gallensteinträger	142 = 9,2%	415 = 21,5%
Carcinom überhaupt	290 = 18,7%	392 = 20,3%
Carcinom irgendeines Organes; Nebenbefund: Gallensteine	24 = 1,6%	95 = 4,9%
Carcinom der Gallenblase	3 = 0,2%	25 = 1,3%
mit Steinen	3	21
ohne Steine	—	4
Carcinom der großen Gallengänge	1	11 = 0,6%
mit Steinen	—	6
ohne Steine	1	5

Das Verhältnis zwischen den Erkrankungsziffern von Männern und Frauen (errechnet aus dem Verhältnis der jeweiligen Prozentverhältnisse zueinander!) beläuft sich bei:

Cholelithiasis . . . . . wie 1 : 2,3
Carcinom der Gallenblase . . „ 1 : 6
Carcinom überhaupt . . . . „ 1 : 1,1

Zunächst gilt es, einen gewissen Anhaltspunkt darüber zu gewinnen; ob das Ausgangsmaterial dieser Statistik annähernd entsprechend den natürlichen Erkrankungsverhältnissen der Gesamtbevölkerung zusammengesetzt ist. Als Kriterium dafür kann man die Wahrscheinlichkeitsrechnung verwenden.

Geht man mathematisch von der Voraussetzung aus, daß Gallensteine und das Carcinom irgendeines Organes in keiner Beziehung zueinander stehen, was ja — mit Ausnahme des Gallenblasenkrebses — sicher nicht der Fall ist und von Colwell an Hand umfangreicher Untersuchungen auch überzeugend nachgewiesen wurde, so ergibt sich für das zufällige Zusammentreffen von Gallensteinen und Carcinom

bei 1544 Männern, davon
142 Gallensteinträger,
290 krebskrank,
eine Wahrscheinlichkeit[1]) von 1,7 unter 100 Fällen,
bei 1929 Frauen, davon
415 Gallensteinträger,
392 krebskrank,
eine Wahrscheinlichkeit von 4,4 unter 100 Fällen.

1) Für die Durchsicht des mathematischen Teiles dieser Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. phil. L. Koschmieder zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Laut obiger Statistik fand sich dieses Zusammentreffen:

bei Männern . . in 1,6 von 100 Fällen
„ Frauen . . . „ 4,9 „ 100 „

Der quadratische Fehler der kleinen Zahl ergibt für diese Zahlen bei den Männern eine Unsicherheit von ± 0,32%, bei den Frauen von ± 0,49%.

Immerhin ist demnach die Übereinstimmung durchaus befriedigend, zumal, da sie bei beiden Geschlechtern in gleicher Weise vorhanden ist.

Vergleicht man diese Zahlen zunächst mit denen, die Bejach, Redlich, Feilchenfeld und Riechelmann in fortlaufender Zählung an denselben Berliner Krankenhäusern gewannen, so muß man sich wiederum vor Augen halten, daß sie vom 20. Lebensjahre ausgingen und, abgesehen von der Verdünnung des Ausgangsmateriales durch Jugendliche, auch sämtliche Carcinome erfaßten, die überhaupt zur Sektion kamen. Fernerhin trennten sie nicht das Carcinom der Gallenblase von dem der großen Gallengänge, was ebenfalls die Verhältnisse verschieben muß.

Verhältnis der Zahl der Gallenwegecarcinome zur Gesamtzahl der Krebsfälle.

	Carcinom überhaupt	Carcinom der Gallenwege	Prozentverhältnis
Redlich	496	33	6,6%
Feilchenfeld	507	26	5,1%
Riechelmann	711	47	6,6%
Bejach (1)	692	38	5,4%
(2)	715	31	4,3%
(3)	586	25	4,2%
Allerheiligen (über 40 Jahre!)	682	40	5,9%

Verhältnis der Zahl der Carcinome des Gallenabflußsystemes zur Gesamtzahl aller Carcinome bei Frauen.

	Carcinom überhaupt	Carcinom der Gallenwege	Prozentverhältnis
Redlich	213	23	10,8%
Feilchenfeld	254	23	9,1%
Riechelmann	349	33	9,8%
Bejach (1)	377	32	8,5%
(2)	307	21	6,8%
(3)	306	19	6,2%
Allerheiligen (über 40 Jahre!)	392	36	9,2%

Bei der letzten Zusammenstellung erscheint das Breslauer Ergebnis etwas niedrig, wenn man den Umstand in Betracht zieht, daß die relativ

zahlreichen Genitalkrebse unter dem 40. Lebensjahr hier nicht mitgezählt sind, die bei den anderen Autoren das Prozentverhältnis herabdrücken.

Leider trennen obige große Statistiken eben nicht das Carcinom der Gallenblase und Gallengänge, so daß sie für die zu diskutierende Streitfrage der Beziehung dieser Tumoren zu den Gallensteinen nur geringen Wert haben können.

Um die überraschend engen Beziehungen zwischen der Cholelithiasis und dem Krebs der Gallenblase näher zu veranschaulichen, sei eine besondere Anordnung gewählt. Vorauszuschicken ist, daß sich diese ausschließlich auf den Vergleich der einzelnen Lokalisationen des Krebses untereinander — also nicht im Verhältnis zur Zahl der Gesunden! — beschränkt, so daß damit eine etwaige Anhäufung der Krebsfälle im Krankenhause „Allerheiligen" das Bild nicht verschieben könnte.

I. Verhältnis zwischen:

a) Carcinom irgendeines Organes + Gallensteine (Nebenbefund),
b) Gesamtzahl aller Carcinomfälle.

	Carcinom Gesamtzahl	Carcinom + Gallensteine	Prozentverhältnis
Männer	290	24	8,3%
Frauen	392	95	24,2%

II. Verhältnis zwischen:

a) Gallenblasenkrebse, Gesamtzahl,
b) Gallenblasenkrebse + Gallensteine.

	Gallenblasencarcinom Gesamtzahl	Gallenblasencarcinom + Steine	Prozent-verhältnis
Männer	3	3	—
Frauen	25	21	84,0%

Bei den Männern ist die Zahl der Gallenblasencarcinome zu klein, um bestimmte Betrachtungen daran zu knüpfen.

Berücksichtigt man andererseits zunächst die Zahl der 95 weiblichen Carcinome mit Gallensteinen als Nebenbefund in der Statistik, die von den 1929 Sektionen bei Frauen 4,9% ausmachen, so ergibt die mathematische Berechnung des Fehlers der kleinen Zahl eine Unsicherheit von $\pm$ 0,49%, d. h. von rund $^1/_{10}$ der 95 Fälle. Fügt man diese Korrektur in das oben verzeichnete Verhältnis I ein, dann stehen den 392 Carcinomfällen bei Frauen 85—105 Carcinome mit dem Nebenbefund Gallensteine gegenüber und das Prozentverhältnis schwankt zwischen 22% und 27%. Man ersieht daraus, daß der auffällige Unterschied zwischen den Prozentzahlen der Verhältnisse I und II außerhalb der Fehlergrenzen liegen dürfte.

Andererseits liegt es auf der Hand, daß die Zusammenstellung I und II dasselbe Prozentverhältnis liefern müßten, wenn zwischen der Cholelithiasis und dem Krebs der Gallenblase keine ursächlichen Beziehungen beständen, denn dann dürfte auch das Gallenblasencarcinom nicht häufiger rein zufällig mit Steinen zusammen gefunden werden, als die Carcinome der anderen Organe.

Auf den ersten Blick erscheint allerdings die Anzahl der Gallenblasenkrebse zu klein, um derartige Betrachtungen daran zu knüpfen; aber angesichts dieser Tatsache darf man den Umstand nicht außer acht lassen, daß sie nur im Zusammenhang mit der Gesamtzahl der Carcinome zu bewerten sind, mit denen sie zusammen vorgefunden wurden. Und diese erreicht immerhin eine Höhe, die zu solchen Erwägungen berechtigt.

Das Ergebnis zeigt somit wiederum, in Übereinstimmung mit dem der zahlreichen oben angeführten Autoren, daß ausgesprochene ätiologische Beziehungen zwischen dem Gallenblasencarcinom und den Gallensteinen bestehen müssen. Welcher Art diese Beziehungen sind, ob die Steine primär und an der Carcinomentstehung beteiligt sind, oder ob der Krebs selbst erst die Concremente erzeugt, kann auf diesem Wege natürlich nicht entschieden werden. Betrachtet man jedoch die Beteiligung der Geschlechter am Gallenblasenkrebs von etwa 1 : 6, was einer Beteiligung des weiblichen Geschlechtes von 85% entspricht, so findet man auch in obiger Statistik dieses von allen Untersuchern hervorgehobene Moment wieder, das deutlich auf eine gewisse ätiologische Abhängigkeit des Carcinoms von der Cholelithiasis hinweist. Diese Annahme findet dann eine weitere Stütze in den weiter oben angeführten Argumenten, die eine Präexistenz der Gallensteine nahelegen. Wenn man diese daher als primär ansieht, dann muß man sie nach den statistischen Ergebnissen zwingend als einen Faktor anerkennen, der bei der Entstehung des Gallenblasenkrebses zwar nicht die alleinige ursächliche, zum mindesten aber eine sehr beachtenswerte Rolle spielt.

Um auf einen chronischen Reiz hin ein Carcinom zur Entwicklung zu bringen, ist ein carcinombereiter Boden nötig. Diese Bereitschaft, auf einen langdauernden Reiz mit Erkrankung an Krebs zu reagieren, ist offenbar nicht in jedem Lebensalter gleich, scheint vielmehr mit zunehmendem Alter zu wachsen. So ist auch der Gallenblasenkrebs eine Krankheit des höheren Alters. Viele Jahre, wenn nicht Jahrzehnte, müssen die Gallensteine auf die entzündlich veränderte Schleimhaut einwirken, um sie zur carcinomatösen Wucherung zu bringen. Stirbt das Individuum vorher an einer interkurrenten Krankheit, ehe dieser

Punkt erreicht ist, dann liegt wieder einer von den vielen Fällen vor, wo man eben Gallensteine ohne Carcinom findet. Und die relativ große Zahl dieser Fälle wird von den Gegnern der Theorie einer Auslösung des Carcinoms durch die Gallensteine mit besonderem Nachdruck verzeichnet. Sie lassen dabei die durchaus vorhandene Möglichkeit außer acht, daß ein Carcinom noch sehr wohl hätte entstehen können, wenn der Träger der Steinblase länger gelebt hätte.

Von großer praktischer Bedeutung ist endlich die Frage, wie hoch diese Carcinomgefahr für ein Individuum mit einer Steinblase einzusetzen wäre. Setzt man dafür zunächst rein schematisch den prozentualen Anteil der Fälle von Gallenblasenkrebs an der Zahl der Cholelithiasisfälle einer Sektionsstatistik ein, so ergibt die Statistik Courvoisier-Roth bei 1713 Fällen von Gallensteinkrankheit jeden Alters und 47 Carcinomen ein Prozentverhältnis von 2,7%. Diese Statistik beginnt jedoch mit dem 20. Lebensjahr, so daß eine gewisse Verdünnung des Materiales durch zahlreiche Todesfälle jüngeren Alters nicht von der Hand zu weisen ist. Bei der oben ausgeführten Statistik Allerheiligen, die sich auf den Sektionen jenseits des 39. Lebensjahres aufbaut, findet man bei schematischer Prozentrechnung ein Verhältnis von 557 Gallensteinträgern zu 24 Gallenblasenkrebsen + Steinen = 4,3%, bei den Frauen allein von 415 : 21 = 5,1%.

Eine solche schematische Prozentrechnung auf Grund einer Sektionsstatistik muß jedoch offenbar die Carcinomgefahr für den Gallensteinträger zu niedrig darstellen, weil es anzunehmen ist, daß sich eine Anzahl Fälle mit dem alleinigen Befund der Gallensteine darunter befindet, bei denen der vorzeitige Tod an einer interkurrenten Krankheit den späteren Ausbruch eines Gallenblasencarcinoms verhindert hatte. Andererseits läßt sich die Zahl dieser Fälle – etwa mit Hilfe der mathematischen „Lebenserwartung“ — in keiner Weise abschätzen, da hierbei der Begriff der individuellen Disposition zur Erkrankung an Krebs nicht außer Acht bleiben darf. Diese individuelle Disposition ist ein Faktor, auf den sicher auch die Vererbung Einfluß hat. Eine gleichmäßige Beurteilung aller Menschen rein nach den zahlenmäßigen Ergebnissen für die Carcinomdisposition scheint deshalb nicht anwendbar. Da aber andererseits diese Disposition mit zunehmendem Alter zu wachsen scheint, müssen doch gewisse Erhöhungen in obigem Sinne bei der Wertung der statistischen Ergebnisse vorgenommen werden, ohne daß sich dabei bei der völligen Unsicherheit aller mitspielenden Faktoren eine genaue Zahl aufstellen läßt.

Ob diese Gefährdung durch den etwaigen späteren Ausbruch eines Gallenblasencarcinomes für den Gallensteinträger allerdings 9 : 100 be-

trägt, wie Riedel[1]) annimmt, läßt sich nicht beweisen. Immerhin erscheint es jedoch berechtigt, für den weiblichen 40jährigen Gallensteinträger mit 5 : 100 zu rechnen.

1. Zwischen dem Vorhandensein von Gallensteinen und dem Carcinom der Gallenblase besteht ein causaler Zusammenhang. Ob dabei die Gallensteine oder das Carcinom primär vorhanden waren, läßt sich statistisch nicht entscheiden.

2. Wenn es sich auch statistisch nicht beweisen läßt, daß die Gallensteine gegenüber dem Gallenblasencarcinom das primäre Ereignis sind, so sprechen doch alle Wahrscheinlichkeitsgründe für die Präexistenz der Gallensteine.

3. Mit dieser Prämisse läßt sich für den 40jährigen Gallensteinträger eine zahlenmäßig nicht geringe Gefährdung durch einen späteren Krebs der Gallenblase feststellen. Sie steigt mit zunehmendem Lebensalter. Das Resultat dieser Erwägung gestattet den Hinweis für die Praxis, daß es diese Gefahr verdient, bei der operativen Indikationsstellung zur Gallenblasenentfernung berücksichtigt zu werden.

Literatur.

1. *Aschoff, A.,* Verbreitung des Carcinoms in Berlin. Klin. Jahrb. Bd. VIII, S. 337, 1902. — 2. *Aschoff, L.* und *Bacmeister, A.,* Die Cholelithiasis. Jena 1909, Fischer. S. 72—74. — 3. *Baur-Fischer-Lenz,* Grundriß der menschlichen Erblichkeitslehre und Rassenhygiene. München 1923, Lehmann. Bd. I, S. 340. — 4. *Bejach, H. E.,* Beiträge zur Statistik des Carcinoms. Zschr. f. Krebsforsch. Bd. XVII, S. 200. — 5. *Birch-Hirschfeld, F. V.,* Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 2. Aufl. Leipzig 1885. Bd. II, S. 643 — 6. *Capelle, W.,* Die Chirurgie der Gallenblase. Handbuch der praktischen Chirurgie von Garrè, Küttner, Lexer. Stuttgart 1923, F. Enke. Bd. III. — 7. *Chachamowicz, St.,* Ein Fall von primärem Gallenblasenkrebs bei Steinbildung in der Gallenblase. Inaug.-Diss. Greifswald 1890. — 8. *Colwell, H.,* The relation of carcinoma to gallstones. Arch. of the Middlesex Hospital. Vol. V, p. 142—148, 1905. — 9. *Courvoisier,* Eine Baseler Gallensteinstatistik. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1913, Nr. 6. — 10. *Dévic* et *Gallavardin,* Étude sur le cancer primitif de canaux biliaires, cholédoque, hépatique et cystique. Rev. de méd. T. XXI, p. 557, 659, 839, 1901. — 11. *Dominici, H.,* Über einen seltenen Tumor der Gallenblase. Arch. f. klin. Chir. Bd. XCVI, H. 2, 1911. — 12. *Eichholz, P.,* Experimentelle Untersuchungen über Epithelmetaplasie. Ebenda Bd. LXV, S. 959, 1902. — 13. *Feilchenfeld,* Beiträge zur Statistik und Kasuistik des Carcinoms. Inaug.-Diss. Leipzig 1901. — 14. *Feldner,* Eine Krebsstatistik. Inaug.-Diss. Göttingen 1908. — 15. *Fiedler,* Über Gallensteine und Gallensteinkrankheit. M.m.W. 1901, Nr. 43, S. 1691. — 16. *Flaig, L.,* Über Krebs der Gallenblase und Cholelithiasis. Inaug.-Diss. München 1893. — 16. *Friedheim, E.,* Über primären Krebs der Leber-Gallengänge und Gallenblase. Bruns' Beitr. Bd. XLIV, S. 188, 1904. — 17. *Frief, F.,* Die in den Jahren 1876—1900 in

1) Riedel, M.m.W. 1911, Nr. 25.

Breslau vorgekommenen Todesfälle an Krebs. Inaug.-Diss. Breslau 1904. — 18. *Fütterer, G.,* Über die Ätiologie des Carcinoms. Wiesbaden 1901, Bergmann. — 19. *Haberfeld, W.,* Zur Statistik und Ätiologie des Carcinoms des Magens, der Gallenwege und der Bronchien. Zschr. f. Krebsforsch. Bd. VII, S. 196, 1908. — 20. *v. Hansemann,* Mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1897. — 21. *Heddäus, A.,* Beitrag zur Pathologie und Chirurgie der Gallenblasengeschwülste. Bruns' Beitr. Bd. XII, S. 440. — 22. *Hansson, A.,* Ein Fall von Papillom der Gallenblase. Nord. med. ark. Afd. I, N.F., Bd.V, S. 4, 1905. — 23. *Herxheimer, G.,* Über heterologe Cancroide. Ziegler's Beitr. Bd. CLI, S. 348, 1907. — 24. *Janowsky, W.,* Über Veränderungen in der Gallenblase beim Vorhandensein von Gallensteinen. Ebenda Bd. X, S. 475, 1891. — 25. *Karillon, H.,* Zur Statistik und Kasuistik der Gallensteinkrankheit. Inaug.-Diss. Leipzig 1909. — 26. *Kaufmann, E.,* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 7.—8. Aufl., Bd. I, S. 786, 1922. — 27. *Keay,* Medical treatment of gallstones. p. 67. — 28. *Kehr, H.,* Die Chirurgie der Gallenwege. Stuttgart 1913, F. Enke. — 29. *Körte, W.,* Beiträge zur Chirurgie der Gallenwege. Berlin 1905. — 30. *Konjetzny, G. E.,* Pathologische Anatomie und Physiologie der Gallenblasen- und Gallengangskrankheiten. Lubarsch-Ostertag's Ergebn. d. allgem. Path. Bd. XIV, S. 714, 1910. — 31. *Kraus,* Ein Fall von Choledochuscarcinom. Prager med. Wschr. 1884, Nr. 49, S. 483. — 32. *Langenbuch,* Die Chirurgie der Leber und der Gallenblase. 1897, S. 187. — 33. *Lawfort-Knaggs,* A case in which a gallstone was removed from the gall-bladder; subsequent developement of malignant disease of the gall-bladder; death from suppurative cholangitis. The Lancet. p. 1054, 1904. — 34. *Lett, H.,* Primary carcinoma of the gall-bladder 21 months after cholecysto-tomy. Ebenda Vol. V, p. 1099, 1909. — 35. *Lubarsch, O.,* Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung in der Geschwulstlehre. Arb. a. d. path. Abt. d. Kgl. Hyg. Inst. zu Posen. Wiesbaden 1901, Bergmann. — 36. Über heterotope Epithelwucherungen und Krebs. Verh. d. D. Path. Ges., 10. Tag., Stuttgart, 17. bis 12. IX. 1906. Jena 1907, G. Fischer, S. 208. — 37. *Mathias, E.,* Zur Entstehungsdauer von Gallensteinen. M.m.W. 1921, Nr. 19, S. 582. — 38. *Mettenheimer, E.,* Über Zottenbildung in der Gallenblase. Arch. f. Anat., Phys. u. wissenschaftl. Med. 1871, S. 486. — 39. *Miodowsky, F.,* Beitrag zur Pathologie des primären und sekundären Gallengangscarcinoms. Virch. Arch. Bd. CLXIX, S. 141. — 40. *Moelle, H.,* Über Papillome der Gallenblase. Inaug.-Diss. Tübingen 1915. — 41. *Mönckeberg, J. G.,* Über einen Fall von Doppelcarcinom der Gallenblase, zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage. Virch. Arch. Bd. CLXIX, S. 359. — 42. *Müller, A.,* Zur pathologischen Bedeutung der Drüsen in der menschlichen Gallenblase. Inaug.-Diss. Kiel 1895. — 43. *Naunyn, R.,* Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892, Vogel. — 44. *Oesterlen,* Handbuch der medizinischen Statistik. 1865. — 45. *Orth, J.,* Pathologisch-anatomische Diagnostik. Berlin 1917, A. Hirschwald. S. 606. — 46. *Pels Leusden, F.,* Über papilläre Wucherungen in der Gallenblase. Langenbeck's Arch. Bd. LXXX, H. 1, 1906. — 47. *Redlich, W,* Die Sektionsstatistik des Carcinoms am Berliner städtischen Krankenhaus „Am Urban" nebst kasuistischen Beiträgen. Zschr. f. Krebsforsch. Bd. V, S. 304, 1907. — 48. *Ribbert, H.,* Das Carcinom des Menschen. Bonn 1911, Friedr. Cohen. — 49. *Riechelmann,* Eine Krebsstatistik vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. Inaug.-Diss. Rostock 1902. — 50. *Riedel,* Zur Diagnose und Therapie des Gallenblasencarcinoms. M.m.W. 1911, Nr. 25. — 51. *Ringel,* Über Papillom der Gallenblase. Arch. f. klin. Chir. Bd. LIX, S. 161, 1899. — 52. *Rimann,* Beiträge zur Chirurgie und Pathologie der Gallen-

blase. Beitr. z. klin. Chir. Bd. LX, S. 523, 1908. — 53. *Robson, Y. N. Mayo*, Diseases of the gall-bladder and bile ducts. London 1897. p. 42. — 54. *Sir Rolleston, H.*, Diseases of the liver. London 1905, Sounders & Co, p. 627. — 55. *Schiff, J.*, Über die Drüsen in der Gallenblase und ihre pathologische Bedeutung bei Cholelithiasis und primärem Carcinom der Gallenblase. Inaug.-Diss. Freiburg 1898. — 56. *Schmaus-Herxheimer*, Grundriß der pathologischen Anatomie. Wiesbaden 1907, Bergmann. 8. Aufl., S. 534. — 57. *Schüller, H.*, Zur Kasuistik und Chirurgie des primären Carcinoms der Papilla Vateri. Beitr. z. klin. Chir. Bd. XXXI, H. 3. — 58. *Schüppel, O.*, Die Krankheiten der Leber und Gallenwege. Ziemssen's Handb. d. spez. Path. u. Ther. Leipzig 1880. Bd. VIII, 2. Abt. — 59. *Siegert, F.*, Zur Ätiologie des primären Carcinoms der Gallenblase. Virch. Arch. Bd. CXXXII, H. 2. — 60. *Steinhaus, M. J.*, Statistique de la mortalité par cancer à l'hôpital Saint-Jean des Bruxelles, 1888—1907. Société royale des sciences médicales et naturelles des Bruxelles. 67e année, No. 1. — 61. *Sternberg, C.*, Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten, insbesondere der Carcinome. Wien 1924, J. Springer. — 62. *Strümpell, A.*, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Leipzig 1920, F. Vogel. 22. Aufl., Bd. I, S. 828. — 63. *Stüsser, Fr.*, Über die primären epithelialen Neubildungen des Nierenbeckens. Bruns' Beitr. Bd. LXXX, S. 563, 1912. — 64. *Tiemann, E.*, Ein Beitrag zur Statistik des Krebses. Inaug.-Diss. Kiel 1900. — 65. *Troje*, Verh. d. 29. Kongr. d. D. Ges. f. Chir. Bd. I, S. 82, 1900. Berlin 1900, A. Hirschwald. — 66. *Weinberg, W.*, Thesen für die ätiologische Statistik des Krebses. M.m.W. 1905, S. 2425. — 67. *Yamagiwa, K.*, Über einen Fall von Cylinderzellkrebs des Ductus cysticus. Virch. Arch. Bd. CXLVII, S. 137. — 68. *Zenker, H.*, Der primäre Krebs der Gallenblase und seine Beziehungen zu Gallensteinen und Gallenblasennarben. D. Arch. f. klin. Med. Bd. XXIV, S. 137, 1889. — 69. *Ziegler, E.*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Jena 1906, Fischer. S. 714.

Lebenslauf.

Am 12. August 1900 wurde ich, F. A. Lentze, preußischer Staatsangehöriger, evangelischer Konfession, als Sohn des dirig. Arztes des Kreiskrankenhauses zu Lauban i. Schl., Dr. Lentze, geboren, von meinem 6. bis 9. Lebensjahr erhielt ich Privatunterricht und bezog im April 1910 das humanistische Gymnasium zu Lauban. Am 4. Juli 1918 legte ich dortselbst die Notreifeprüfung ab und diente vom 15. Juli 1918 bis 1. April 1919 als Jungmanne im landwirtschaftlichen Hilfsdienst.

Sommersemester 1919 ließ ich mich dann in Breslau immatrikulieren, um mich dem medizinischen Studium zu widmen. Zum Wintersemester 1919/20 siedelte ich nach Göttingen über, kehrte dann zum Wintersemester 1920/21 nach Breslau zurück, wo ich im Sommer 1921 das Physikum ablegte.

Mein 1. klinisches Semester studierte ich in Breslau, das 2. in Rostock, das 3. bis 5. wieder in Breslau. Hier unterzog ich mich Ende des Wintersemesters 1923/24 der Staatsprüfung, die ich am 20. Juni 1924 beendete.

Mein praktisches Jahr absolvierte ich 3 Monate an der Chirurgischen Universitätsklinik zu Breslau, 5 Monate (1. Oktober 1924 bis 28. Februar 1925) an der Frauenklinik des Städt. Krankenhauses „Sudenburg“ zu Magdeburg, und 4 Monate (1. April bis 15. Juli 1925) an der Inneren Abteilung desselben Krankenhauses. Am 15. Juli 1925 erhielt ich meine Approbation.

Am 1. September 1925 trat ich dann am Pathologischen Institut der Universität zu Breslau als Volontär-Assistenzarzt an.